

Aus der Experimentellen Forschung Pharma
der Fa. Schering AG
1 Berlin 65
Müllerstraße
Direktor: Prof. Dr. Heinz Gibian

Simulierung der Pharmakokinetik des Natrium-
jodid und des Urografin bei Affen mit Hilfe
eines Analogcomputers.

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Nunne~~mann~~, Rudolf
aus Paderborn

1971

Aus der Experimentellen Forschung Pharma
der Fa. Schering AG
1 Berlin 65
Müllerstraße
Direktor: Prof. Dr. Heinz Gibian

Simulierung der Pharmakokinetik des Natrium-
jodid und des Urografen bei Affen mit Hilfe
eines Analogcomputers.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Nunnewann, Rudolf
aus Paderborn

Referent: Prof. Dr. med. Martin Kramer

Korreferent: Prof. Dr. med. Norbert Rietbrock



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 5. 3. 1971

Inhaltsverzeichnis

- 1 Einleitung
- 1,1 Fragestellung
- 2 Versuchsanordnung
- 2,1 Anfertigung des Standard
- 2,2 Messung und Berechnung der Blutproben
- 2,3 Messung und Berechnung der Urinproben
- 2,4 Messung und Berechnung der Kotproben
- 2,5 Besonderheiten der Versuche mit NaJ
- 2,6 Besonderheiten der Versuche mit Urogratin
- 2,7 Verteilungsversuche
- 3 Versuchsergebnisse
- 3,1 Das Modell
- 3,1,1 Das graphische Modell
- 3,1,2 Das reale Modell
- 3,1,3 Das mathematische Modell
- 3,2 Versuchsergebnisse der Versuche mit NaJ
- 3,2,1 Die Geschwindigkeitskonstanten
- 3,2,2 Das Compartment G
- 3,2,3 Das Compartment K
- 3,2,4 Die Ausscheidung des Jodid
- 3,2,5 Der Verteilungsversuch
- 3,3 Ergebnisse der Versuche mit Urogratin
- 3,3,1 Die Geschwindigkeitskonstanten
- 3,3,2 Das Compartment G
- 3,3,3 Das Compartment K
- 3,3,4 Blutspiegel und Ausscheidung
- 3,3,5 Der Verteilungsversuch
- 4 Diskussion
- 4,1 Modellkritik
- 4,2 Die Geschwindigkeitskonstanten
- 4,3 Vergleich der Kinetik von NaJ und Urogratin
- 5 Schlußfolgerung und Zusammenfassung

Literaturnachweis

- 1) Dost F.H. Die Clearance
Kl. Wschr. 1949, 257
- 2) Bansi H.W. Schilddrüsendiagnostik mit Radiojod, Künstl.
radioaktive Isotope in Physiologie, Diagnostik
und Therapie
Bd. II 1961, 576 Springer Verlag
- 3) Rawson R.W. The use of radioactive iodine in study in the
pathologic physiology of thyroid disease.
J. Clin. Invest. 28, 1949, 1330
- 4) Diengott D., Boxer J.
The influence of tracer doses of radioiodine
on the level of protein bound iodine in serum.
Clin. Chim. Acta 14, 1966, 198
- 5) Horst W. Methoden und Ergebnisse des Radiojodstoff-
wechsel-Studiums.
Klin. Wschr. 1952, 439
- 6) Myant N.B., Pochin E.E., Goldie E.A.G.
The Plasma Iodine Clearance Rate of the Human
Thyroid.
Clin. Sci. 8, 109, 1949
- 7) Taurog A., Chaikoff J.L., Feller B.
The mechanism of iodine concentration by
thyroid gland.
J. Biol. Chem. 171, 1947, 189
- 8) Oeff K., Kreutze K., Kessel M.
 J^{131} -Clearance der normalen und pathologischen
Magenschleimhaut.
Klin. Wschr. 1955, 59
- 9) Brownell G.L. Analysis of techniques for the determination
of thyroid function with radioiodine.
J. Clin. Endocr. 11, 1951, 1095

- 10) Keating F.R., Albert A.
The metabolism of iodine in man as disclosed
with the use of radioiodine.
Rec. Progr. in Hormone Res. 4, 1949, 429
- 11) Keating F.R., Wong J.C., Luellen T.J., Williams M.,
Power M., McConahey W.M.
Iodine accumulation function of the thyroid.
J. Clin. Invest. 28, 1949, 217
- 12) Wolff J., Chaikoff J.L.
Plasma inorganic iodine as a homeostatic
regulator of thyroid function.
J. Biol. Chem. 174, 1948, 555
- 13) Myant N.B., Corbett B.D., Honor A.J., Pochin E.E.
Distribution of radioiodine in man.
Clin. Sc. 9, 1950, 405
- 14) Oliver L. et al. ^{131}J -uptake and PB^{131}J in normal
children.
J. Clin. Endocr. 17, 1957, 61
- 15) Chaikoff J.L., Taurog A.
The metabolic significance of protein bound
iodine of plasma.
Endocrinology 40, 1947, 47
- 16) Berson S.A., Yalow R.S.
Quantitative aspects of iodine metabolism.
J. Clin. Invest. 33, 1954, 1533
- 17) Berson S.A., Yalow R.S.
Thyroidal iodine trapping and binding.
J. Clin. Invest. 34, 1955, 186
- 18) Berman M. Computers in biochemical research.
Academ. Press N.Y. III, vol VII
- 19) Dost F.H. Der Blutspiegel
Georg Thieme Verlag Leipzig 1953

- 20) Krüger-Thiemer E.
Programmgesteuerte Ziffernrechenautomaten V
Arzneimittelforschung 14, 1964, 1334
- 21) Garrett E.R.
The application of analog computers to problems
of pharmacokinetics and drug dosage.
- 22) Garrett E.R., Gravenstein J.S.
Pharmacokinetic models and their use in clinical investigations.
5. Internat. Congress of Chemotherapy Wien 1967
B 18/4
- 23) Buddenbrock W. von
Vergleichende Physiologie Bd. IV Hormone
1950 18-83
- 24) Mackay D. The mathematic of drug receptor interaction.
J. Pharm. Pharmac. 18, 1966, 201
- 25) Segre G. Compartmental analysis of labeled drug kinetics
Isotopes in experimental pharmacology
1965, Univ. of Chicago 13, 157
- 26) Dost F.H., Repges R.
Simulierung der Ausscheidungskinetik des
Bromsulphophthalein mit dem Analogcomputer.
Pharmacol. Clin. 1, 1967, 1
- 27) Kueimmerle H.P.
Pharmakodynamik und Pharmakokinetik der Antibiotika und Kortikosteroide im menschlichen Organismus.
Int. J. Clin. Pharm. 1, 1967, 15
- 28) Roepke H., Riemann J.
Analogcomputer in Chemie und Biologie
Springer Verlag, Berlin 1969
- 29) Dost F.H. Grundlagen der Pharmakokinetik
2. Aufl. G. Thieme Verlag Stuttgart 1968

- 30) Riggs S.D. Quantitative aspects of iodine metabolism in man.
Pharmacol. Rev. 4, 1952, 285
- 31) Takeda Y., Reeve E.B.
Distribution and excretion of ^{131}J iodine in men on pharmacologic doses of iodine.
J. Lab. Clin. Med. 60, 1962, 944
- 32) Schlungbaum W., Billon H.
Untersuchungen der Verteilung von radioaktivem Urografen im menschlichen Organismus.
Klin. Wschr. 34, 1956, 633
- 33) Langecker H., Hartwart A., Junkmann K.
3,5-Diacetylamino-2,4,6-trijodbenzoesäure als Röntgenkontrastmittel.
Arch. Exper. Path. u. Pharmacol. 222, 1954, 584
- 34) Schlungbaum W.
Verteilung, Ausscheidung und Resorption nierengängiger mit ^{131}J markierter Röntgenkontrastmittel.
Fortschr. Röntgenstr. 96, 6, 1962, 795
- 35) Zum Winkel K., de Maria D.
Zur extrarenalen Ausscheidung von radioaktivem Diodrast, Urografen, Triopac und Hippuran bei der Ratte.
Nuclear Medizin 1, 4, 1961, 397
- 36) Kimbel K.W., Börner W.
Über den Verbleib von ^{131}J markierter Röntgenkontrastmittel.
- 37) Cattell W.R., Fry J.K., Spencer A.G., Purciss P.
Excretion urography I and II
Br. J. Radiol. 40, 1967, 561
- 38) Junkmann K. Zur Pharmakologie von Röntgenkontrastmitteln.
32. Jahrestreffen d. Japan. Pharmacol. Ges.
1959, Tokio

- 39) Willenbrink J., Kimbel K.H.

Über den Ausscheidungsmechanismus von Harn-
kontrastmitteln.

Arch. Exper. Path. und Pharmacol. 236, 1959, 16

- 40) Brown-Grant K.

Extrathyroidal Iodideconcentrating mechanism.

Physiol. Rev. 41, 1961, 189

- 41) Henry N., Wagner J., Nelp W.B., Dowling J.D.

Use of neutron activation analysis for stay-
ing stable iodide uptake by the thyroid.

J. Clin. Invest. 40, 1961, 1984

- 42) Langenbeck H., Harwart A., Kolb K.H., Kramer M.

Diglycolsäure-di-3-carboxy-2,4,6-trijodanilid
(Ioglycamid), ein Kontrastmittel für intra-
venöse Cholangiographie.

Arch. Exper. Path. u. Pharm. 247, 1964, 493

1 Einleitung

Mit der Entwicklung von elektronischen Analogrechnern ist der Pharmakokinetik eine völlig neue Möglichkeit eröffnet worden, zeitabhängige Vorgänge wie Konzentration und Verteilung eines Pharmakons innerhalb der Compartments eines Organismus, die gleichzeitig und in gegenseitiger Abhängigkeit stattfinden, zu beschreiben.

Allerdings war es auch bisher möglich, ohne Hilfe der Rechengeräte durch mathematische Analysen Halbwertszeiten, Geschwindigkeitskonstanten und Reaktionsgeschwindigkeiten zu bestimmen. (Berman¹⁸, Dost^{19,29}, Garrett²², Mackey²⁴, Takeda und Reeve³¹)

So ist es beispielsweise möglich, eine Eliminationskonstante dadurch graphisch zu bestimmen, indem man den asymptotischen Ausscheidungswert (% d. Eingabe) minus den Wert zur Zeit t im Urin logarithmisch gegen die Zeit aufzeichnet und aus der Neigung der gewonnenen Geraden die Eliminationsgeschwindigkeitskonstante mit der Dimension t^{-1} gewinnt (Keating und Albert¹⁰).

Bei dieser Verfahrensweise ist aber die Anzahl der zu berücksichtigenden Verteilungsräume (Compartments) sehr begrenzt, da eine Berücksichtigung der Gleichzeitigkeit der Diffusions- und Verteilungsvorgänge umständlich und zeitraubend ist und zu schwierigen Differential- bzw. Integralgleichungen führt. (Berman¹⁸)

Mit dem Analogrechner ist es nun möglich, die zeitliche Überlagerung von Resorption und Verteilung und der sofort einsetzenden Elimination, die große mathematische Schwierigkeiten macht, auszuschalten. (Dost¹⁹) Es werden nämlich die zu untersuchenden zeitabhängigen Vorgänge im Versuchstierorganismus durch entsprechende Veränderungen analoger elektrischer Spannungen nachgeahmt. (Roepke u. Riemann²⁸)

So zeigt z. B. Dost²⁶ an Hand der Bromsulphophthaleinausscheidung unter Hinzuziehung von Blutspiegelwerten als Prototyp und Bezugsgröße, wie sich die Kinetik dieses Stoffes

zufriedenstellend nicht nur im Compartment Serum, sondern auch in drei anderen Compartments beschreiben läßt, die experimentell gar nicht bestimmt wurden, oder sich auch nicht direkt bestimmen lassen.

Der Anwendung des Analogcomputers geht die Erstellung eines theoretischen Modells voraus. Hierbei ist das einfachste Modell zu erarbeiten, mit dem sich so hochkomplizierte Prozesse wie Resorption, Verteilung und Ausscheidung in einer somit äußerst groben Zusammenfassung über einen großen Dosis- und Zeitbereich beschreiben lassen. Nach der Darstellung des biologischen Modells erfolgt die Umformung der biologischen Vorgänge in eine mathematische Beschreibung und schließlich die Entwicklung des daraus resultierenden Analogcomputer-Programms. Als Grundlage einer solchen Simulation kann man wie im vorliegenden Falle die über die Zeit erhaltenen Blutwerte und die kumulierte Elimination ($\%$ d. Eingabe) gegen die Zeit auftragen und als Basiswerte benutzen.

Voraussetzung dieser relativ einfachen Art und Weise, die Kinetik einer Substanz im Organismus zu untersuchen ist, daß die gewonnenen Zeitkurven einem einfachen Reaktionsgesetz erster Ordnung folgen; es sich also um nichtreaktive Stoffe handelt. (Berman¹⁸)

Besondere Modelle und mathematische Formulierungen sind dann erforderlich, wenn im Organismus ein Reaktionspartner in äquimolarer Menge vorliegt. In einem solchen Falle können nämlich Quadrate in die Gleichung eingehen, woraus Abweichungen von einer einfachen Differentialgleichung resultieren. (Dost¹⁹)

1.1 Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit wird der Versuch unternommen, für die Substanzen Natriumjodid und Urografin biologische Modelle zu finden, die die Pharmakokinetik dieser Stoffe beim Affen hinreichend beschreiben und mit Hilfe des Analogcomputers simuliert werden können. Als Lösung wurde die be-

friedigende Anpassung der Modellkurven an die Meßwerte verstanden. (Krüger-Thiemer²⁰)

Es kam dabei darauf an, das einfachste Modell zu finden und nicht dasjenige, das den tatsächlichen Vorgängen im Versuchstierorganismus in seiner ganzen Kompliziertheit am nächsten kommt, da die Anzahl der bestimmbaren Compartments weit hinter der tatsächlichen Anzahl zurückbleibt.

Weiterhin kam es darauf an, zwei durch die Simulierung mit dem Rechengerät gewonnenen Zeitkurven mit Hilfe der Literatur und durch Verteilungsversuche zu interpretieren, da diese Kurven Compartments repräsentieren, die nicht bekannt waren bzw. deren Messung nicht möglich war.

Nach Maßgabe des Modells sollten schließlich die einzelnen Übergänge der Versuchssubstanzen von einem Compartment in ein anderes durch Geschwindigkeitskonstanten, die mit dem Analogcomputer gewonnen wurden, charakterisiert werden.

2 Versuchsanordnung

Zu den Versuchen wurden jüngere Pavian Affen männlichen Geschlechtes verwendet. Die Tiere wurden zunächst für 6 bis 8 Stunden auf einem Lochbrett fixiert, weil während dieser Zeit Katheterurin gewonnen wurde und häufig Blutentnahmen aus einer Armvene erfolgten. Männliche Affen wurden deshalb ausgesucht, weil bei ihnen ein Harnblasenkatheter besser hält und so der Urin wirklich quantitativ gewonnen werden kann.

Bei den Versuchen zur Kinetik von NaJ und Urografin wurde Na¹³¹J und ¹³¹J markiertes Urografin (Diatrizoat) verwendet. Die Substanzen wurden jeweils in ein Probenröhrchen pipettiert und anschließend in eine Rekordspritze aufgezogen und dann injiziert bzw. per os verabfolgt.

Probenröhrchen und Spritze wurden nach der Injektion mehrfach sorgfältig in einem 100 ml Meßkolben mit Wasser gespült,

um eventuell zurückgebliebene Mengen zurückbestimmen zu können.

2,1 Anfertigung des Standard

Ein aliquoter Teil der applizierten Lösung wurde in einem Meßkolben auf 100 ml mit Wasser aufgefüllt und davon 2 ml gleichzeitig mit den Urin-, Blut- und Kotproben der einzelnen Versuche in einem Packard Tricard-Scintillation-Spectrometer Model 3001 auf ihre Radioaktivität hin gemessen. Die Meßergebnisse (Doppelmessungen) der Standardlösung wurden dann auf 100 % der Eingabe umgerechnet und zur Grundlage der Probenmessungen gemacht.

Berechnung:

$\text{Impulszahl/Min.} \times 50 \times \text{aliquoter Teil} = 100 \% \text{ d. Eingabe.}$

2,2 Messung und Berechnung der Blutproben

Nach Applikation sowohl des NaJ als auch des Urografin wurden nach 10, 20, 30, 40 und 60 Minuten, sowie nach 2, 4, 6, (7), 8, 24 und 48 Stunden je 2 ml Blut aus einer Armvene mit einer 2 ml Rekordspritze entnommen, in der geringe Mengen Heparin enthalten waren, um eine Thrombosierung der Kanüle zu vermeiden, da die Tiere während des Eingriffes oft unruhig sind, und das Blut dann nicht ganz kontinuierlich aufgezogen werden kann. Dadurch entstehende Zeitfehler wurden später bei der Anfertigung der Zeitkurven berücksichtigt.

Das entnommene heparinisierte Blut wurde sofort in ein Packard-Meßröhrchen gegeben und seine Radioaktivität ohne einen weiteren Arbeitsgang mit dem bereits erwähnten Gerät gemessen.

Die in einer Minute gemessene Impulszahl wurde folgendermaßen auf % der Eingabe / 100 ml Blut umgerechnet:

$$\frac{\text{Impulszahl/Min.} \times 50 \times 100}{\text{Standardimpulse berechnet auf } 100 \%} = \% \text{ d. E./100 ml Blut}$$

Die auf 100 ml berechneten Prozente wurden nun Grundlage der Ermittlung der im Gesamtblutvolumen enthaltenen Mengenanteile der Versuchssubstanz. Die Größe des Blutvolumens des jeweiligen Versuchstieres wurde einer Kurve entnommen, die dieses Volumen in Abhängigkeit vom Körpergewicht angibt. (Abb. 1, S. 36)

2.3 Messung und Berechnung der Urinproben

Der Katheterurin wurde jeweils nach 1/2, 1, 2, 3, 4, 6 und 8 Stunden und Sammelurin nach 24 und 48 Stunden auf 100 ml mit Wasser aufgefüllt, 2 ml davon wieder in ein Packard-Meßröhrchen pipettiert und genau wie die Blutproben zusammen mit der Standardlösung gemessen. Die Berechnung der Ausscheidung von ^{131}J bzw. Urografin- ^{131}J erfolgte in gleicher Weise wie bei den Blutproben:

$$\frac{\text{Urinimpulse/Min.} \times 50 \times 100}{\text{Standardimpulse berechnet auf 100 \%}} = \% \text{ d. Eingabe}$$

Nach 8 Stunden wurden die Tiere vom Lochbrett entfernt und ohne Blasenkatheter in einen Käfig gesetzt, der ein getrenntes Auffangen von Harn und Kot erlaubt.

2.4 Messung und Berechnung der Kotproben

Der Kot wurde nach 24, 48 und 72 Stunden gesammelt und mit Wasser in einem "Starmix" homogenisiert. Das Volumen des Homogenisates wurde in einem Meßzylinder gemessen, mit einer 2 ml Rekordspritze jeweils 5 Proben entnommen und wie Urin und Blut zur Messung gebracht. Das Mittel der Fünffachmessung wurde dann zur Berechnung der mit dem Kot ausgeschiedenen prozentualen Mengenanteile der Versuchssubstanz benutzt.

$$\frac{\text{Kotimpulse} \times 1/2 \text{ Homogenisatvol.} \times 100}{\text{Standardimpulse berechnet auf 100 \%}} = \% \text{ d. Eingabe}$$

2.5 Besonderheiten der Versuche mit NaJ

Bei den Versuchen für die Kinetik des Natriumjodid wurde trägerfreies NaJ verwendet mit einer Radioaktivität von ca. 200 - 400 mc G.

Bei höheren Jodid-Dosen, die stets auf das Körpergewicht bezogen wurden, wurde dieses trägerfreie NaJ mit der entsprechenden Menge inaktiven Natriumjodids vermischt.

Die Applikation erfolgte dann intravenös, intramuskulär intracutan, subcutan und per os.

2,6 Besonderheiten der Versuche mit Urografin

Das Röntgenkontrastmittel Urografin lag als ein Gemisch aus dem Natrium- und Methylglucaminsalz, der N,N-Diazetyl-3,5-diamino-2,4,6-trijod-benzoesäure im Verhältnis 10:66 als 60 %ige Lösung mit einem Jodgehalt von 292 mg / ml vor, wie es auch im Handel erhältlich ist.

Dieser inaktive Anteil des Urografin wurde vermischt mit ^{131}Jod markiertem Urografin, das aus einer 10 %igen hochaktiven Lösung bestand, so daß schon sehr geringe Mengen dieser markierten Substanz genügten, um in den Ausscheidungsprodukten der Versuchstiere eine zur Messung genügend hohe Aktivität zu erlangen.

Die absolute Menge Urografin aus dem radioaktiven Anteil wurde deshalb unberücksichtigt gelassen. Hiervon ausgenommen ist der Versuch Nr. 20, bei dem nur markiertes Urografin verwendet wurde. Dessen Aktivität hatte durch längere Lagerung bereits stark abgenommen, so daß eine größere Menge für den Versuch nötig wurde, die dann 0,027 g/kg ergab.

2,7 Verteilungsversuche

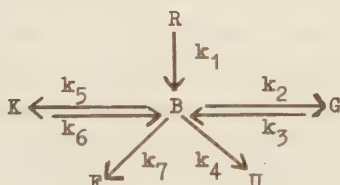
Um die aus der Analogcomputersimulation gewonnenen Zeitkurven besser interpretieren zu können, wurde in beiden Versuchsreihen je ein Tier 24 Stunden nach Applikation des NaJ bzw. Urografin getötet, indem es in einer Barbituratnarkose ausgeblutet wurde. Die einzelnen Organe wurden mit Kalilauge zersetzt, homogenisiert und in einem aliquoten Teil - wie auch bei den Kotproben - die Radioaktivität gemessen.

3 Versuchsergebnisse

3.1 Das Modell

3.1.1 Das graphische Modell

Sowohl für die Kinetik des NaJ als auch für die des Urografen konnte das folgende Modell zur Simulation der Blutspiegel- und Ausscheidungskurven herangezogen werden:



Zunächst enthält es als Bezugscompartment den Blutraum (B) und zwei Verteilungsräume K und G, mit denen es entsprechend den Geschwindigkeitskonstanten k_5 und k_6 bzw. k_2 und k_3 in ein Fließgleichgewicht eintritt.

k_1 bezeichnet diejenige Zeitkonstante, mit der NaJ oder Urografen aus einem Resorptionscompartment (R) in den Blutraum gelangen. Diese Konstante fällt also nur an, wenn die Versuchssubstanz nicht i.v. verabfolgt wird, denn die Injektionszeit und die Zeit, die für eine gleichmäßige Verteilung im Blutraum nötig ist, können vernachlässigt werden.

k_4 und k_7 sollen die Ausscheidung mit dem Urin bzw. den Kost charakterisieren.

Die Buchstaben R, B, K, G, U und F bedeuten die jeweils in diesen Verteilungsräumen befindlichen prozentualen Mengenanteile.

3.1.2 Das reale Modell

Hierunter versteht man die Beschreibung der Verteilungs- und Ausscheidungsvorgänge mit Hilfe analoger, hier elektrischer

Spannungen, wie sie an den Potentiometern eines Analogrechners erhalten werden. (Schaltskizze Abb. 2, S. 37)

3.1.3 Das mathematische Modell

Für beide geprüfte Verbindungen gilt, daß alle Resorptions- und Verteilungsvorgänge einem Zeitgesetz erster Ordnung folgen, wie das bei nichtreaktiven Stoffen zu erwarten ist. Die Unterscheidung eines nichtreaktiven Stoffes von einem reaktiven ist an der zugehörigen Eliminationskurve zu treffen. (Dost²⁹)

So führt die Änderung der Konzentration eines Stoffes in einem Compartment als Funktion der Zeit zu Differentialgleichungen, die sich unmittelbar in die aufgeführte Schaltskizze übertragen lassen. Die Integration der Differentialgleichungen ergibt dann die für nichtreaktive Stoffe typischen exponentiellen Verläufe der Blutspiegel- und Ausscheidungskurven. Bei reaktiven Stoffen weichen die Zeitkurven der Exkretionsvorgänge stark von der einfachen exponentiellen Form ab. (Dost²⁹)

$$\frac{dR}{dt} = -k_1 R ;$$

$$\frac{dB}{dt} = k_1 R + k_3 G + k_6 K + (k_2 + k_4 + k_5 + k_7) B ;$$

$$\frac{dK}{dt} = k_5 B - k_6 K ;$$

$$\frac{dG}{dt} = k_2 B - k_3 G ;$$

$$\frac{dU}{dt} = k_4 B ;$$

$$\frac{dF}{dt} = k_7 B ;$$

Abweichungen von diesen einfachen Differentialgleichungen sind als seltene Ausnahmen z.B. bei der Elimination des Äthylalkohols beim Menschen im Sinne einer geradlinigen Zeitkurve oder beim Diphtherieantitoxin als hyperbolische Form bekannt. (Dost¹⁹)

3,2 Ergebnisse der Versuche mit Natriumjodid

3,2,1 Die Geschwindigkeitskonstanten des Jodid

In Tab. 1, S. 38 sind die durch die Simulierung mit dem Analog-computer ermittelten Geschwindigkeitskonstanten zusammengefaßt. k_1 entfällt bei allen i.v. Applikationen.

Da von den im Modell enthaltenen und durch die Simulierung gewonnenen Compartments eine nur kleine Anzahl experimentell ermittelt wurde, lassen sich die Konstanten k_3 , k_5 und k_6 am Computer noch variieren, ohne daß dadurch der Vorgang der Gesamtadaptation leiden würde.

So war es z. B. möglich, die Konstante k_5 bei allen Adaptationen gleich groß zu halten. Dennoch kann das Compartment K ohne größere Variationsmöglichkeiten charakterisiert werden, wenn man an Stelle der einzelnen Konstanten k_5 und k_6 ihr Verhältnis k_5/k_6 setzt.

Die Konstante k_3 ist deshalb nicht charakteristisch und läßt Variationen zu, weil zwischen B und G während der Versuchszeit noch kein Gleichgewicht besteht. Selbst das Verhältnis k_2/k_3 ist noch ohne Nachteil für die Simulierung veränderlich. Aus diesem Grunde sollte k_2 allein für die Vorgänge zwischen B und G herangezogen werden. Damit allerdings wird diese Konstante einen reinen Eliminationsvorgang beschreiben, wie das z. B. auch k_4 für die Urinausscheidung tut.

Da die Ausscheidung des Jodid mit dem Kot bei allen Versuchen um 1 % lag, wurde sie vernachlässigt. (Rawson³) Das bedeutet den Fortfall der Zeitkonstanten k_7 und von Compartment F für das Modell der Kinetik des Jodid.

Wie aus Tab. 1, S. 38 ersichtlich, ergaben sich im Zusammenhang mit verschiedener Dosis keine entsprechenden Veränderungen der Konstanten. Eine Ausnahme ist der Versuch Nr. 9, bei dem 10 mg NaJ/kg verwendet wurden. Hier ist k_2 mit dem Wert von 0,84 auffallend groß. Da diesem Wert jedoch nur ein Versuch zugrunde liegt, könnte er auch Ausdruck einer individuellen Variation sein.

Das gleiche gilt für die Konstante k_1 , die bei nicht intravenöser Applikation auftritt. Es scheint, daß die enterale Resorption von NaJ im Vergleich zu der nach einer i.m., s.c. oder i.c. Applikation relativ langsam erfolgt.

3.2.2 Das Compartment G

Während die Compartments B und U definierte Räume darstellen, sind die Verteilungsräume G und K jeweils imaginär. Ihre Volumina sind fiktiv (Dost²⁹). Sie sind das Ergebnis der Adaptation des biologischen Modells an die Zeitkurven der reellen, experimentell bestimmten Compartments Blut und Urin.

Das durch Resorption oder eine intravenöse Injektion in das Versuchstier gelangte Jodid verteilt sich zunächst wie auch alle anderen gelösten, aber nicht von vornherein in größerem Maße in die Zelle diffundierenden Stoffe im gesamten extrazellulären Flüssigkeitsvolumen und in den jodidspeichernden Organen, also im sog. Jodidraum (Bansi²).

Dieser Jodidraum ist kein physikalisch definiertes Volumen (Brownell⁹), sondern ein fiktives, das sich aus dem Gesamtjodidspiegel des Blutes und der zugeführten Jodidmenge ergibt; also ein Flüssigkeitsvolumen, das die gleiche Jodidkonzentration enthält wie das Blut.

Aus der Tatsache aber, daß zwischen Blut und Gewebe ein Diffusionsgleichgewicht entsteht, und dieser reversible Vorgang nicht gleichbedeutend ist mit einer Konzentrationsgleichheit in diesen Volumina, ergibt sich die Fiktion des sog. Jodidraumes. Dieser setzt sich aus einer ganzen Reihe von einzelnen Organen und Flüssigkeitsräumen mit je einer eigenen Diffusionskonstante zusammen. Im Modell werden diese vielen Einzelkonstanten zu einigen wenigen zusammengefaßt. Daraus ergibt sich, daß die Geschwindigkeitskonstanten des Modells auch nur scheinbare Konstanten sind, da ihnen ein fiktives Volumen zugrunde liegt (Krüger-Thiemer²⁰).

Dennoch lassen sich aus der Größe eines solchen Verteilungsvolumens oder seiner Dynamik, die sich in der zugehörigen

Zeitkonstanten ausdrückt, individuelle Abweichungen mit Hilfe des Analogcomputers leicht erfassen und z. B. die renale oder intestinale Exkretion sowie die Bindungsfähigkeit des Gewebes testen (Garrett²²).

Das Compartment G steht nach dem biologischen Modell mit dem Blutraum durch die Geschwindigkeitskonstanten k_2 und k_3 in einem Gleichgewicht.

Bei der Auswertung dieser Konstanten ergab sich bereits, daß das Verhältnis

$$\frac{k_2}{k_3} = \frac{G}{B}$$

nicht sehr charakteristisch war, die einzelnen Zeitkonstanten also noch Variationen zuließen, ohne daß dadurch die Kurvenadaptation litt. Die Ursache hierfür liegt in der Speicherfunktion, die dieser Verteilungsraum gegenüber dem Jodid hat. Da außer der Schilddrüse - wenn man von der relativ geringen Speicherfähigkeit der Speicheldrüsen absieht - kein Organ bekannt ist, das Jodid über lange Zeit selektiv in größerer Menge speichern kann, auch wenn der Blutspiegel bereits auf sehr geringe Werte abgefallen ist, muß es sich bei G um eben diese Drüse handeln.

Eine Verwechslung mit dem Compartment K ist nicht möglich, denn dieses nimmt bereits in den ersten Minuten ca. 80 % der Gesamtdosis auf und stellt sich dann sehr schnell mit dem Blut in ein Fließgleichgewicht ein.

Zwar ist der Einbau des Jodid in das Globulin der Schilddrüse in wenigen Stunden vollzogen (Brownell⁹), aber die Thyroxinphase dauert Tage bis Wochen (Horst⁵), euthyreote Verhältnisse vorausgesetzt.

Damit ist es auch möglich, den sehr kleinen Wert der Geschwindigkeitskonstanten k_3 zu erklären. Er repräsentiert nämlich die Abgabe des Jods aus der Schilddrüse in Form des Thyroxins. Während der Versuchszeit von 2 Tagen aber spielt

die Abgabe dieses Hormonjods für den gesamten Verteilungsvorgang kaum eine Rolle, zumal bei vielen Versuchen unphysiologisch hohe Jodiddosen verwendet wurden.

So gesehen ist nicht zu erwarten, daß sich die Schilddrüse während des Versuches schon mit dem Blut in einem Steady State befand. Außerdem würde eine rasche Abgabe von Thyroxin-jod zu einer Abweichung des Blutspiegels von seinem exponentiellen Verlauf führen, da dieses Organ von zentral her nach ganz anderen Kautelen gesteuert wird.

Bei Hyperthyreosen kommt es sogar durch die erhöhte Ausschüttung von proteingebundenem Jod (PBJ) zu einem erneuten Kurvenanstieg. (Keating¹⁰)

Die Frage, ob ein Organ wie die Schilddrüse überhaupt in das Schema exponentieller Zeitkurven hineinpaßt, ist von Henry et al.⁴¹ untersucht worden. Sie haben die Aufnahme des Jodid durch die Schilddrüse als Reaktion erster Ordnung beschreiben können. Abweichungen von dieser Art der Jodidakkumulation sollen auftreten, wenn die Konzentration des Plasma-Jodid-Carriers schwankt.

Über die zeitliche Abgabe von Hormonjod ist damit nichts ausgesagt. Diese ist aus den oben genannten Gründen bei den vorliegenden quantitativen Untersuchungen vernachlässigt worden. Das Compartment G ist somit so zu behandeln, als handle es sich bei ihm um ein Ausscheidungsorgan vergleichbar dem der Niere, zumindest für den ersten Tag.

Würde man nach Garrett²¹ die Eliminationskonstante des Blutraumes für Jodid berechnen, so muß man k_3 unberücksichtigt lassen und k_2 allein in die Rechnung einbeziehen.

$$k_e = \frac{k_4 + k_2}{-1 + k_5/k_6}$$

Nach anderen Autoren (Bansi², Keating¹⁰) ist aber bekannt, daß insbesondere bei hoher Jodidzufuhr ein Teil dieses Jodid

im Zuge der Verteilung im gesamten Organismus sehr schnell in die Schilddrüse gelangt. Dieses Jodid wird dann gemäß dem Abfall des Blutspiegels in seiner anorganischen Form wieder abgegeben, während ein anderer Teil in der Drüse gespeichert und in das Schilddrüsenhormon eingebaut wird.

Für das Compartment G wird nur derjenige Teil des Jodid charakteristisch sein, der tatsächlich gespeichert wird, denn der andere Teil verhält sich nicht anders als dasjenige Jodid, das sich nach Maßgabe des Diffusionsgefälles im übrigen Körper verteilt.

3.2.3 Das Compartment K

Das Compartment K ist mit den Geschwindigkeitskonstanten k_5 und k_6 versehen, die beide relativ große absolute Werte aufweisen. Dem entspricht die im Kurvenbild (Abb. 3, S. 39) ersichtliche rasche zeitliche Veränderung der Mengenanteile in diesem Verteilungsraum.

Natürlich ist K nicht wie das Compartment G auf ein bestimmtes Organ allein zu beziehen. Aus einem Szintigramm, das von einer Ratte gewonnen wurde (Abb. 4, S. 40), ergibt sich aber, daß die Magenschleimhaut kurzzeitig im Vergleich zu anderen Geweben große Jodmengen aufnimmt. (Brown-Grant⁴⁰) Die Mengenanteile übersteigen zum Zeitpunkt der Aufzeichnung weit diejenigen, die sich in der Schilddrüse befinden. Dieser Effekt ist bei einem Jodidverteilungsexperiment insofern zu berücksichtigen, als die Jodidausscheidung in den Magen von der Quantität, nicht der Qualität der Magensaftproduktion abhängt. (Oeff et al.⁸) Wird nämlich während des Versuches die Magensaftproduktion durch Nahrungszufuhr angeregt, so kann es zu empfindlichen Störungen des exponentiellen Verlaufes der Blutspiegelkurve kommen, indem während der enteralen Rückresorption des ausgeschiedenen Jodid eine Abflachung des Kurvenverlaufes entsteht. (Dost¹⁹)

Im Compartment K sind auch noch alle anderen Organe und Gewebe verborgen, in die sich das Jod rasch verteilt und ohne Speicherung mit dem Absinken des Blutspiegels auch wieder

abdiffundiert, sodaß sich sehr schnell ein Fließgleichgewicht einstellt.

Daß es dennoch in K jodhungrige Strukturen gibt - die Magenschleimhaut wurde schon genannt - geht auch daraus hervor, daß der Wert der Rückdiffusionskonstanten k_6 wesentlich kleiner ist als der von k_5 .

Neben der Magenschleimhaut können die Speicheldrüsen Jodid um das ca. 50-fache gegenüber dem Blut konzentrieren, sowie die Schweißdrüsen und die Haut. (Bansi², Riggs³⁰, Brown-Grant⁴⁰)

In K findet sich auch der enterohepatische Kreislauf des Jodid und schließlich dasjenige, welches in anorganischer Form von der Schilddrüse wieder abgegeben wird und nicht in die Thyroxinphase gelangt, wie auch das Jodid des gesamten extrazellulären Flüssigkeitsraumes.

3,2,4 Die Ausscheidung des Jodid

An anderer Stelle wurde bereits festgestellt, daß die Rückkehr des Jodid aus der Schilddrüse sehr langsam über einen Zeitraum von Tagen erfolgt und deshalb die Geschwindigkeitskonstante k_3 vernachlässigt wurde, während k_2 dann folgerichtig der Konstanten k_4 der Urinausscheidung funktionell gleichbedeutend wird.

Diese Betrachtungsweise ist allerdings nur solange zulässig, wie zwischen Blut und Schilddrüse noch kein Fließgleichgewicht eingetreten ist. k_2 ist deshalb nur eine scheinbare Ausscheidungskonstante, denn die Jodmenge, die in der Drüse gespeichert ist, befindet sich effektiv ja noch im Körper. Da sich aber die Eliminationskonstante k_e (s. S. 20) auf den Blutspiegel bezieht, ist die grundsätzliche Gleichstellung von k_2 und k_4 (Urinausscheidung) vertretbar.

Die Vernachlässigung der 1%igen Ausscheidung mit dem Kot kann wegen des geringen Mengenanteils keinen wesentlichen Einfluß auf die Zeitkurven und Konstanten der Compartments G und K haben.

Die nach Applikation von NaJ einsetzende Konkurrenz zwischen Niere, Magenschleimhaut und Schilddrüse um das Jod - wobei die Schilddrüse erst nachhinkend teilnimmt - fällt bei den einzelnen Individuen sehr unterschiedlich aus. (Horst⁵)

Aus einer von Bansl² und Buddenbrock²³ nach verschiedenen Autoren zusammengestellten Tabelle von Normalwerten der Speicherkapazität der Schilddrüse für Jodid ergeben sich ganz erhebliche Schwankungen von ca. 10 % bis 30 % und in bestimmten Gebirgsgegenden sogar von 15 % bis 99 %.

Ausdruck solcher Schwankungen, die freilich am Menschen gemessen wurden, ist bei den hier vorliegenden Versuchen am Affen die Konstante k_2 und indirekt die Mengenanteile des Jodid im Urin, denn je weniger Jodid von der Schilddrüse aufgenommen wird, desto mehr steht für die renale Elimination zur Verfügung.

Nach Eintritt des Steady State aber wird die Nierenausscheidung im wesentlichen von der Rückdiffusion aus dem Compartment K bestimmt. (Dost¹⁹)

3.2.5 Der Verteilungsversuch

Im Versuch Nr. 23 wurde ein Affe 24 Stunden nach intravenöser Gabe von Na¹³¹J getötet und das Jodid quantitativ in den einzelnen Organen bestimmt. (Tab. 2, S. 38) In der Schilddrüse wurden 12,41 % der eingegebenen Jodidmenge gefunden. Die Übertragung dieses Wertes in die zugehörigen aus der Simulation gewonnenen Zeitkurven ließ formell leider keine eindeutige Zuordnung zu einem der Compartments G (Schilddrüse) oder K zu, da sich gerade zum Versuchszeitpunkt die Kurven dieser Verteilungsräume schneiden. (Abb. 3, S. 39)

Bei der Besprechung des Compartments G war aber bereits darauf hingewiesen worden, daß eine Verwechslung von G und K wegen des relativ trägen Jodidspeichermechanismus der Schilddrüse nicht möglich ist.

So ergibt sich - wie aus dem Kurvenbild ersichtlich - eine gute Übereinstimmung zwischen dem experimentell gewonnenen

Wert und dem, der sich aus der Simulierung mit dem Analog-computer ergeben hat.

Die Summe der Mengenanteile in den übrigen Organen (9,17 %) wird von dem Verteilungsraum K repräsentiert.

3,3 Ergebnisse der Versuche mit Urogratin

3,3,1 Die Geschwindigkeitskonstanten des Urogratin

Die Adaptation der Kurven wurde hier wie bei den Versuchen mit NaJ an die Meßpunkte des Blutspiegels, der Urinausscheidung und nun zusätzlich an die der Kotausscheidung vorgenommen.

Obwohl es sich bei NaJ und Urogratin um sehr verschiedenartige Substanzen handelt, gilt für die Zeitkonstanten grundsätzlich der gleiche Kommentar. (Tab. 3, S. 41)

Auch beim Urogratin gilt, daß das Compartment K für das Verhältnis der Geschwindigkeitskonstanten k_5/k_6 besser zu verwenden ist, als deren Einzelwerte.

Ebenso ist k_2 für G charakteristischer als k_2/k_3 . k_3 ist nämlich von solch kleinem Wert, daß sie für die Interpretation des Verteilungsraumes G bestimmend wird.

Man kann G praktisch wie auch beim Jodid als ein Ausscheidungscompartment ansehen, zumal der Blutspiegel schon nach ca. 12 Stunden auf den Wert Null abgefallen ist (Abb. 5, S. 42) und die Konstante k_4 (Urinausscheidung) sehr groß ist.

Die Rückdiffusion aus G (k_3) ist somit nicht mehr in der Lage, noch einen wesentlichen Einfluß auf die anderen Compartments auszuüben. Es ist vielmehr so, als ob die in G befindlichen prozentualen Mengenanteile irreversibel wie durch den Urin oder Kot ausgeschieden worden wären, obwohl sie sich faktisch noch im Körper befinden. Diese Tatsache ist natürlich nicht unwichtig, wenn es z. B. um die Frage der Akkumulation geht.

3.3.2 Das Compartment G

Die Definition des Compartments G ist beim Urografin nicht so eindeutig wie im Falle des Jodid, da für Urografin kein spezifisches Speicherorgan vergleichbar dem der Schilddrüse besteht. Dennoch trägt der Verteilungsraum G in beiden Fällen ähnliche Charakteristika.

Über lange Zeit wird ein Teil der applizierten Dosis im Körper zurückgehalten, obwohl der Blutspiegel bereits auf Null abgesunken ist. Die Affinität der durch G repräsentierten Gewebe für Urografin muß demnach sehr groß sein.

Das Äquivalent hierfür ist der sehr geringe Wert der Zeitkonstanten k_3 (Rückdiffusion aus G ins Blut). Wenn sich während der Versuchszeit ein echtes Fließgleichgewicht zwischen G und dem Blut überhaupt eingestellt hat, so liegt es sehr einseitig bei dem Compartment G, sodaß man dieses - wie beim Jodid - vom Blutspiegel her gesehen als scheinbar irreversibles Eliminationscompartment ansehen kann.

Die Frage, welche anatomischen Strukturen man G zuordnen kann, wird im Abschnitt 3,3,5 mit Hilfe eines Verteilungsversuches beantwortet.

3.3.3 Das Compartment K

Auch dieser Verteilungsraum ist anatomisch nicht einheitlich zu definieren. Die ihn charakterisierenden Geschwindigkeitskonstanten k_5 und k_6 besitzen einen relativ hohen absoluten Wert.

Daraus ergibt sich, daß K sehr schnell mit dem Blutraum in ein Steady State kommt. Dieser Zeitpunkt entspricht dem Höhepunkt des Kurvenverlaufes von K (Abb. 5, S.42). (Dost¹⁹) Aus dem Kurvenverlauf ergibt sich, daß nach ca. 30 Minuten die Abwanderung des Urografin in das Compartment K abgeschlossen ist und die Rückverteilung ins Blut einsetzt.

Der relativ schnelle Rückfluß aus K, der sehr eng mit dem Abfall des Blutspiegels korrespondiert, deutet an, daß in diesem Compartment K keine oder quantitativ kaum ins Gewicht fallende Affinitäten zu Urografin bestehen.

Da Urografin im Organismus nicht verstoffwechselt wird und nicht in größerem Maße in die Zellen diffundiert, K außerdem ein sehr mobiles Compartment ist, wird man diesem Verteilungsraum den gesamten Interzellulärraum zuordnen müssen.

Daneben kann man annehmen, daß unter K noch sezernierte Anteile aus Magen-Darmschleimhaut und Galle, soweit sie alsbald wieder rückresorbiert werden, subsumiert sind.

Diejenigen Mengenanteile des Urografin, die während der Versuchszeit nicht in das Blut zurückgelangen, sind dem Compartment G zuzurechnen.

3.3.4 Blutspiegel und Ausscheidung

Der schnelle Abfall des Blutspiegels und die korrespondierende hohe Ausscheidungsrate über die Niere haben Kimbel und Börner³⁶ zu der Vermutung veranlaßt, dem Urografin liege kein einheitlicher Ausscheidungsmechanismus zugrunde.

Aus den Zeitkurven (Abb. 5, S. 42) wird aber ersichtlich, wie der Blutspiegel nicht nur durch die Urinausscheidung, sondern auch durch die scheinbare Eliminationswege G und K beeinflusst wird. Die zusätzliche irreversible Ausscheidung über die Darmschleimhaut (Kimbel u. Börner³⁶ und Tab. 4, S. 41) und die Galle (Zum Winkel³⁵), die letztlich nicht mehr als 1 - 2 % beträgt, fällt wegen dieser Größenordnung für die Frage des Ausscheidungsmechanismus nicht ins Gewicht.

Wie sehr der Blutspiegelverlauf nicht nur von der Urinausscheidung, sondern auch von der Verteilung des Urografin in K bestimmt wird, ergibt sich aus dem Verhältnis der Geschwindigkeitskonstanten k_4 und k_5 . (Tab. 3, S. 41)

Sie sind mit Ausnahme von Versuch Nr. 21 gleich groß. Wäre K nicht ein definierter begrenzter Raum, so wären K und die Nierenausscheidung von einer Summenkurve zu repräsentieren.

Für beide Verteilungsrichtungen ist die Diffusionskonstante also gleich groß; d. h., daß bei einem bestimmten Blutspiegel pro Zeiteinheit die gleichen Mengenanteile Urografen nach K bzw. U abfließen. Das wiederum läßt auf den gleichen Ausscheidungsmechanismus im Nephron und an der terminalen Endstrecke schließen, nämlich den der einfachen Filtration. Übereinstimmend findet man deshalb auch in der Literatur, daß Urografen fast nur glomerulär filtriert wird. (Schlungbaum³⁴, Cattell³⁷, Langecker³³, Jungmann³⁸, Willenbrink³⁹).

Der Blutspiegel selbst zeigt, wenn er von Anfang an verfolgt wird, einen zweiphasischen bzw. dreiphasischen Verlauf, wenn man die Verteilung im vasculären Raum mit einbezieht. (Schlungbaum³², Dost¹⁹, Schlungbaum³⁴, Cattell³⁷)

Bei der Simulierung der Pharmakokinetik eines Stoffes mit dem Analogcomputer ist es jedoch sinnvoll, die Simulierung erst nach Eintritt des Diffusionsgleichgewichtes im Sinne des Steady State zwischen dem Blut und den übrigen Verteilungsräumen vorzunehmen, denn vor diesem Zeitpunkt gehen die einzelnen Verteilungsvorgänge nur als Elimination in die Adaptation ein, so daß eine viel zu große Eliminationskonstante entsteht.

Das nierengängige Röntgenkontrastmittel Urografen wird nun aber sehr schnell bereits in dieser ersten Phase ausgeschieden. Deshalb sind die ersten Minuten für den Röntgenologen von besonderem Interesse. Die allererste Phase jedoch - nämlich die Verteilung im Blutgefäßsystem selbst - ist dagegen uninteressant, da sie von der Dosis und der Körpergröße abhängt, während sie von der Nierenausscheidung ziemlich unabhängig ist. (Cattell³⁷)

Aus der Abbildung 6, S. 43 geht der zweiphasische Verlauf des Urografen im halblogarithmischen Netz deutlich hervor. Bei dieser Art der graphischen Darstellung wird auf der Ordinate

die Konzentration (Prozent der Eingabe/100 ml Blut) im logarithmischen, auf der Abszisse die Zeit im normalen Maßstab aufgetragen.

Der Schnittpunkt der beiden so entstehenden Geraden aus der ersten Phase (Exkretion und Abstrom ins Gewebe) bzw. der zweiten Phase (Exkretion und Rückverteilung aus dem Gewebe) bezeichnet den Beginn des Steady State (Schlungbaum³⁴).

Eine Simulierung des kinetischen Verhaltens in der ersten Minute nach Applikation wurde nicht versucht. Da jedoch der Eintritt des Fließgleichgewichtes sehr variieren kann, scheint es ratsam, eine möglichst durch viele Blutproben verifizierte Blutspiegelkurve dieser ersten Minuten als Parameter der Computersimulierung zu verwenden.

3.3.5 Der Verteilungsversuch

Die Untersuchung eines nach 24 Stunden getöteten Affen (Tab. 4, S. 41) ergab die höchste Urografinkonzentration im Dickdarm mit 3,17 % der Eingabe und in der Gallenblase mit 1,42 %. In Haut und Fettgewebe fand sich keine Radioaktivität mehr. Der Restkörper (Muskulatur und Knochen) wies in 20 g Proben geringe Aktivität auf, die einen Gesamtgehalt dieser Gewebe von ca. 4 % der Dosis ergab.

In der Schilddrüse wurde 0,5 % d. E. gefunden. Die Radioaktivität, die in diesem Organ gemessen wurde, lag damit deutlich höher als in anderen.

Nach einer Arbeit von Langenbeck et. al.⁴² zeigt das Bili-vistan (Ioglycamid) nach einer i.v. Injektion von 10 g eine Jodabspaltung von 10 mg, was 1 % entspricht.

Kimbel und Börner³⁶ haben beim Menschen keine Anreicherung von Jod in der Schilddrüse bei Versuchen mit ¹³¹Jod markiertem Urografin nachweisen können.

Theoretisch wäre noch an eine Verunreinigung des Urografin mit freiem ¹³¹Jodid zu denken, das aus dem Markierungsver-

fahren stammt oder daran, daß beim Affen eine besondere Stoffwechsellleistung besteht, die eine determinante Gruppe am Urografen freimacht und damit eine erhöhte Anreicherung in der Schilddrüse ermöglicht.

4 Diskussion

4.1 Modellkritik

Das verwendete biologische Modell enthält natürlich eine Vielzahl von Vereinfachungen, deren Ausmaß am besten aus einem Vergleich mit dem Schema in Abb. 7, S.44 ersichtlich ist. Dieses Schema von Rhodes beschreibt etwa all die Einzelheiten, die heute über die Verteilung des Jod bekannt sind.

Wenn das verwendete Modell dennoch brauchbar ist, dann deshalb, weil ein sinnvolles Modell nicht darin besteht, eine möglichst große Exaktheit zu erreichen, sondern es muß ein optimales Verhältnis experimenteller Möglichkeiten und der nicht zu umgehenden Vernachlässigung erreicht sein.

So besteht also eine Beziehung zwischen der Anzahl der ermittelten Daten und dem Umfang des Modells. Wird nämlich bei Vorlage nur weniger experimenteller Daten ein kompliziertes Modell erstellt, so sind die Ergebnisse mit großen Fehlermöglichkeiten behaftet. (Borman¹⁸) Ist das Modell dagegen zu einfach, so ergeben sich unter Umständen erhebliche Abweichungen zwischen den Meßwerten und den theoretischen Kurven.

Dennoch sind Vernachlässigungen in ihrer Wirkung schwer abschätzbar. Daß trotzdem brauchbare Aussagen entstehen, kann man am besten aus einem Vergleich ersehen. Wird beispielsweise die Ausscheidung eines Stoffes durch die Niere untersucht, so ist es ja auch nicht möglich, alle Einzelprozesse in der Niere modellmäßig zu erfassen. (Borman¹⁸) Hier wird vielmehr das Organ zu einer "black box". D.h., es wird nur Ein- und Ausgang gemessen, während das, was innerhalb des Organs geschieht, unberücksichtigt bleibt.

Für die hier gestellte Frage nach der zeitlichen Änderung der Konzentration des verabfolgten NaJ bzw. Urografin in den anatomisch definierten Körperabschnitten aber, ist dieses einfache Modell ausreichend, und die Einwände können seine praktische Brauchbarkeit nicht beeinträchtigen.

Bei Nierenversagen beispielsweise könnte man die veränderte Verteilung im Körper beurteilen und daraus therapeutische Konsequenzen ziehen.

4.2 Die Geschwindigkeitskonstanten

Bei den Versuchen wurden jeweils nur zwei bzw. drei Parameter bestimmt, während dagegen sechs bzw. sieben Geschwindigkeitskonstanten durch den Analogcomputer ermittelt wurden.

Formal wird hier also gegen den Grundsatz verstoßen, daß zur Ermittlung von unbekannten Größen stets $n-1$ bekannte notwendig sind.

Eben diese Voraussetzung ist mit Hilfe eines elektronischen Analogrechners zu umgehen, da ein reales Modell in Form der Spannungsänderungen an den Rechenelementen des Computers besteht, das alle Resorptions-, Exkretions- und Diffusionsvorgänge simuliert.

Trotzdem ist es natürlich günstig, wenn möglichst viele experimentelle Daten bei der Simulierung vorliegen, denn umso genauer lassen sich die einzelnen Konstanten einem spezifischen Verteilungsvorgang zuordnen und damit die einzelnen Compartments interpretieren.

Die Einzelschritte des biologischen Modells sowie die zeitlichen Änderungen der elektrischen Spannungen an den Rechenelementen verlaufen nach einem einfachen Exponentialgesetz. (Roepke u. Riemann²⁸, Dost¹)

$$A_t = A_0 e^{-kt}$$

Dabei bedeuten A_t Konzentration der Versuchssubstanz zur Zeit t , A_0 bezeichnet diese Konzentration zur Zeit $t=0$, e ist die Basis des natürlichen Logarithmus, und k stellt die Geschwindigkeitskonstante da.

Die Geschwindigkeitskonstante läßt sich auch aus dem Fick-schen Diffusionsgesetz ableiten (Krüger-Thiemer²⁰). In diesem ist sie im Permeabilitätskoeffizienten enthalten, der die Dimension Volumen mal Zeit⁻¹ hat. Dividiert man diesen Koeffizienten durch die Volumina beiderseits der Membran, so ergibt sich Zeit⁻¹ als Geschwindigkeitskonstante.

Da die Anwendung elektronischer Rechenautomaten auch in der Medizin zukünftig stark zunehmen wird, wird der schon vor Jahren von Dost¹⁹ gemachte Vorschlag, den Begriff der Clearance durch den der Geschwindigkeitskonstanten zu ersetzen, wieder aktuell. Zwar ist die Clearance mit einer fiktiven Anschaulichkeit verbunden, für die eindeutige Beschreibung einer Zeitkurve aber unbrauchbar. Außerdem variiert sie noch mit dem jeweiligen Körpergewicht und Blutvolumen, während die Geschwindigkeitskonstante davon unabhängig ist. (Dost¹)

Rechnerisch ergibt sich die Zeitkonstante aus der Clearance durch:

$$\frac{\text{Clearance}}{\text{Verteilungsvolumen}} = \text{Zeit}^{-1}$$

Der Verlust der Anschaulichkeit wäre durch die Halbwertszeit zu ersetzen, die sich aus der Differentialgleichung ergibt, wenn man $A_t = 1/2 A_0$ setzt und nach t auflöst:

$$\text{Halbwertszeit } t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k} \quad (\text{Krüger-Thiemer}^{20}) \\ (\text{Dost}^1, \text{Garrett}^{21})$$

So wäre also die Pharmakokinetik eines Arzneimittels für den klinischen Gebrauch viel besser durch Geschwindigkeitskonstanten zu beschreiben. Mit der hier demonstrierten Methode ist es beispielsweise möglich, individuelle Dosierungen zu ermitteln. Man denke nur an die Schwierigkeiten, vor denen man stehen kann, wenn man niereninsuffiziente Patienten mit hoch-

wirksamen Pharmaka behandeln muß. Hier könnte man durch entsprechenden Einsatz des Analogcomputers und Experimenten an nierenlosen Tieren wenigstens Anhalte über die Kinetik der Arzneien unter solchen Bedingungen liefern.

Die Simulierung der experimentell ermittelten Zeitkurven des Blutspiegels und der Urinausscheidung ist - wie bereits erwähnt - erst sinnvoll, wenn der Verteilungsvorgang im Organismus in die Phase des Steady State eingetreten ist.

Die Simulierung der ersten Minuten beispielsweise würde zu gänzlich anderen Geschwindigkeitskonstanten führen. Während dieser Zeit nämlich ist die Elimination aus dem Blutraum in die übrigen Compartments ein alles beherrschender Vorgang, der noch nicht durch die entsprechenden Rückverteilungen variiert wird, also noch keine Wechselbeziehung zu den anderen Verteilungsräumen besteht. Diese Tatsache drückt sich auch darin aus, daß während dieser Zeitspanne kurz nach Versuchsbeginn der Blutspiegel noch nicht nach einem einfachen Exponentialgesetz abläuft, wie das an Hand der Blutwerte des Urografin im halblogarithmischen Netz in Abb. 6, S. 43 gezeigt wurde. (Krüger-Thiemer²⁰)

Die Abweichung vom geradlinigen Verlauf zeigt, daß zwei unterschiedliche Phasen des Blutspiegels bestehen, die jede durch eine eigene Exponentialfunktion beschrieben werden können.

Man wird deshalb bei jeder Substanz entscheiden müssen, welche Phase man zur Charakterisierung verwenden will, denn in dieser ersten Phase findet man z.B. eine andere Halbwertszeit, was für ein Röntgenkontrastmittel wie das Urografin nicht nur von theoretischem Interesse ist.

Für vergleichende Untersuchungen aber ist es praktisch einfacher und schließlich auch aussagekräftiger, die Konstanten während des stabileren Steady State zu bestimmen.

4.3 Vergleich der Kinetik von NaJ und Urografin

Für die Simulierung der Pharmakokinetik des Urografin konnte das gleiche biologische Modell verwendet werden wie für die des NaJ. Bedenkt man die unterschiedliche Struktur und physiologische Bedeutung der beiden Stoffe, so ist das auf den ersten Blick erstaunlich, zumal für das Jodid die Schilddrüse als spezifisches Speicherorgan besteht.

Bei einem Vergleich der Kinetik der beiden Substanzen kann man jedoch nicht die bloße Anzahl der Compartments zur Grundlage machen, denn diese einzelnen Verteilungsräume sind in sich je nach der Versuchssubstanz unterschiedlich sehr komplex zusammengesetzt und erscheinen im Modell als sog. black box.

Vergleicht man die Zeitkurven von Urografin und NaJ miteinander, so wird der Unterschied sofort deutlich. Er besteht in erster Linie in der Ausscheidung über die Nieren (U), die beim Urografin deutlich schneller erfolgt, was sich auch in dem höheren Wert der zugehörigen Geschwindigkeitskonstanten k_4 ausdrückt.

Das Compartment G zeigt bei beiden Versuchsstoffen ein ähnliches Verhalten insofern, als es in der Lage ist, ein Konzentrationsgefälle gegenüber dem Blut über lange Zeit aufrechtzuerhalten und damit eine Speicherfunktion hat. Am Beispiel von G zeigt sich besonders gut die Gefahr von Fehlinterpretationen bei der Auswertung von durch Simulierung gewonnenen, aber nicht experimentell bestimmten Compartments.

Während nämlich G bei den Jodidversuchen die Schilddrüse darstellt, ist es bei denen des Urografin ein Compartment, das eine sehr diffuse Verteilung des Kontrastmittels in verschiedenen Organen repräsentiert (Tab. 4, S. 41).

Vergleicht man die Verhältnisse k_2/k_3 , die für G charakteristisch sind, so zeigt sich, daß sie beim Jodid weniger großen individuellen Schwankungen unterliegen und somit G bei dieser

Substanz stabiler ist als beim Urografin, in Abhängigkeit von unterschiedlicher Dosierung.

Bezüglich des Compartment K (k_5/k_6) liegen diese Schwankungsbreiten in beiden Fällen in der gleichen Größenordnung. Der Unterschied der absoluten Werte von k_5/k_6 bezeichnet eine unterschiedliche Halbwertszeit von K bei NaJ und Urografin, was nicht verwundert, denn K ist ein sehr mobiles Compartment, das sich dem Blutspiegel und der Ausscheidungsrate ohne Verzug angleicht.

5 Schlußfolgerung und Zusammenfassung

^{131}J od markiertes Urografin und Na ^{131}J wurden in verschiedener Dosierung und Applikationsart an Pavianaffen verabfolgt, und der Blutspiegel, sowie die Ausscheidung mit dem Kot und Urin über die Zeit verfolgt.

NaJ und Urografin sind nichtreaktive Stoffe, deren Resorptions-, Verteilungs- und Ausscheidungsvorgänge einem Zeitgesetz erster Ordnung folgen. Ihre Kinetik kann daher durch eine Reihe einfacher Exponentialgleichungen beschrieben werden.

Mit den experimentell gewonnenen Meßwerten als Grundlage wurden die biologischen Vorgänge nach Maßgabe eines biologischen Modells elektronisch simuliert. Aus der Simulation mit Hilfe eines Analogcomputers ergaben sich Geschwindigkeitskonstanten, die die zeitabhängige Wechselbeziehung der Compartments charakterisieren.

An den vorliegenden Beispielen wurde gezeigt, daß Analogrechenverfahren geeignet sind, Organleistungen und pharmakokinetische Teilschritte zu simulieren und so Informationen über sie zu erhalten, die experimentell gar nicht oder nur sehr schwer ermittelt werden können.

Die Interpretation solcher Informationen, die als Geschwindigkeitskonstanten und exponentielle Zeitkurven imponieren, kann schwierig oder sogar unmöglich sein, wenn nicht die Verteilung der Versuchsstoffe in der betreffenden Spezies bereits bekannt

ist. - Durch einen Vergleich der Kinetik von Jodid und Urografen wurde auf die Gefahr möglicher Fehlinterpretationen bei der Zuordnung der durch die Simulierung gewonnenen Zeitkurven zu bestimmten Compartments hingewiesen.

Der Einsatz des Analogcomputers gestattet, mit relativ geringem zeitlichem und experimentellem Aufwand individuelle pharmakokinetische Variationen zu erfassen und somit wertvolle Hinweise für eine Therapie zu erlangen.

Abb. 1 Blutvolumen des Pavian in Abhängigkeit vom Körpergewicht. (Kolb u. Roepke, Fa. Schering)

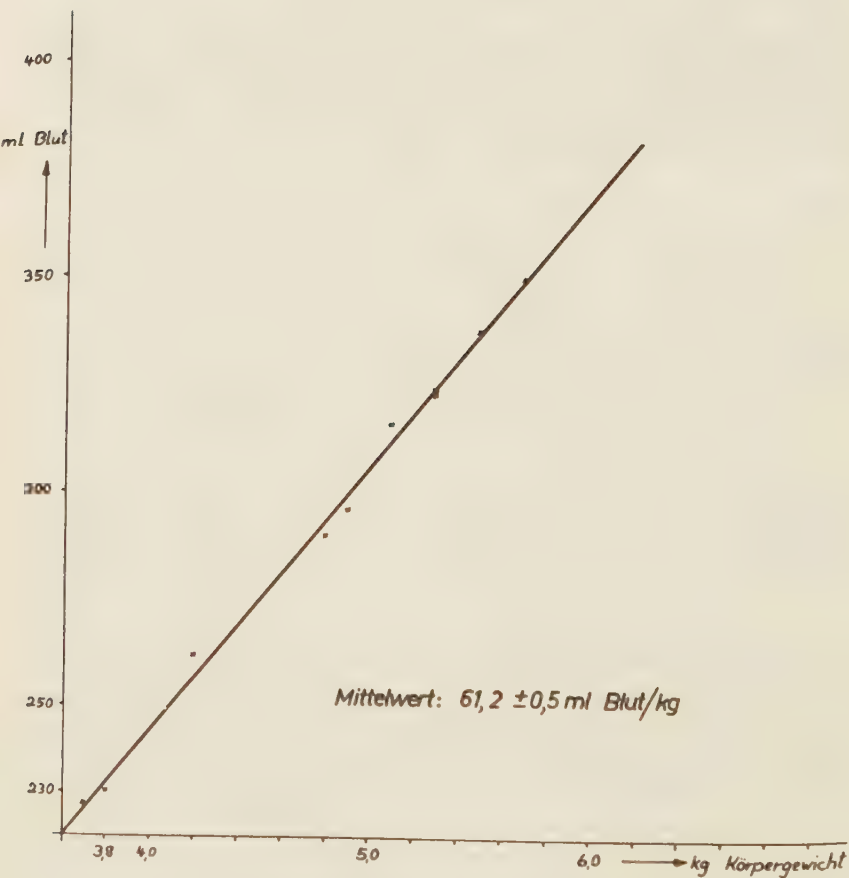
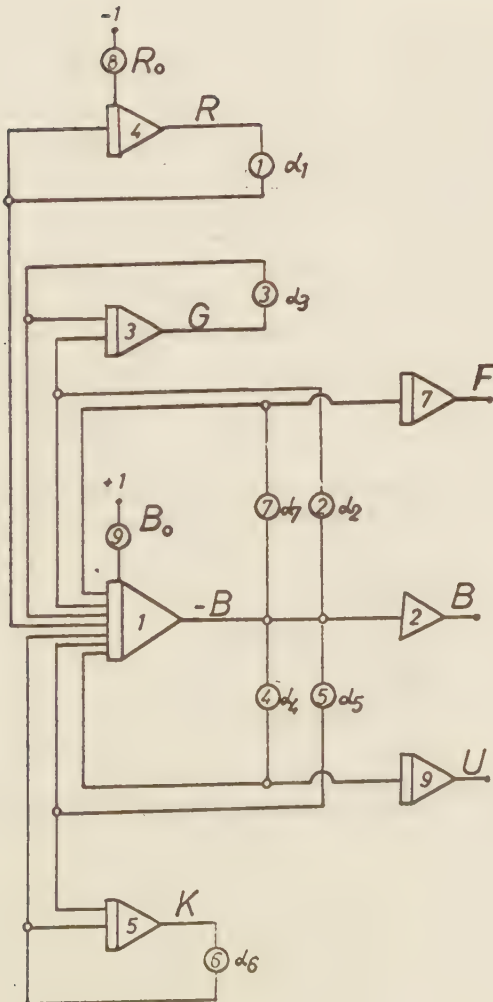


Abb. 2 Schaltung des Analogcomputers zur Simulation der Pharmakokinetik von Natriumjodid und Urografin.



Tab. 1 Geschwindigkeitskonstanten für die Pharmakokinetik des NaJ bei Affen.

Prot. Nr.	Dosis [mg/kg]	Gewicht [kg]	Appl.	k_1 [h ⁻¹]	k_2 [h ⁻¹]	k_3 [h ⁻¹]	k_4 [h ⁻¹]	k_5 [h ⁻¹]	k_6 [h ⁻¹]	k_2/k_3	k_5/k_6
1	(50 μ C)	7,0	i.v.	-	0,394	0,019	0,639	10,0	1,76	20,8	5,7
19	(200 μ C)	7,5	i.v.	-	0,081	0,008	0,438	10,0	1,71	10,1	5,9
18	(200 μ C)	8,8	i.v.	-	0,150	0,008	0,655	10,0	1,38	18,8	7,2
23	(400 μ C)	15,5	i.v.	-	0,114	0,008	0,725	10,0	1,20	14,3	8,4
2	0,1	6,8	i.v.	-	0,428	0,020	0,595	10,0	1,25	21,2	8,0
3	0,1	4,8	i.v.	-	0,420	0,018	0,700	10,0	1,19	23,2	8,4
4	1,0	7,8	i.v.	-	0,189	0,025	0,639	10,0	1,625	7,6	6,2
17	1,0	6,6	i.v.	-	0,179	0,800	0,629	10,0	1,38	22,4	7,2
9	10,0	6,3	i.v.	-	0,840	0,020	0,540	10,0	1,725	42,0	5,8
5	1,0	7,7	i.m.	2,623	0,225	0,024	0,660	10,0	1,48	9,4	6,8
6	1,0	7,4	s.c.	1,810	0,366	0,019	0,900	10,0	1,585	19,2	6,3
7	1,0	6,2	i.c.	1,555	0,285	0,024	0,930	10,0	1,57	11,8	6,4
10	1,0	6,5	p.o.	0,304	0,266	0,029	0,316	10,0	0,975	9,2	10,2

Tab. 2 Verteilung von ¹³¹J beim Affen 24 Stunden nach Gabe von ca. 400 mc C trägerfreiem Na ¹³¹J i.v.

Urinausscheidung in 24 Stunden	77,00 % d. E.
Schilddrüse	12,41
Dickdarm mit Inhalt	2,02
Haut mit Haaren	ca. 3,00
Muskulatur	ca. 1,20
Dünndarm mit Inhalt	0,20
Magen	1,28
Mageninhalt	1,47
Restliche Organe: praktisch frei von ¹³¹ J.	

Abb. 3 Meßpunkte und simulierte Kurven zum Versuch Nr. 23
Affe, Na ^{131}J , 400 mc C, i.v., trägerfrei

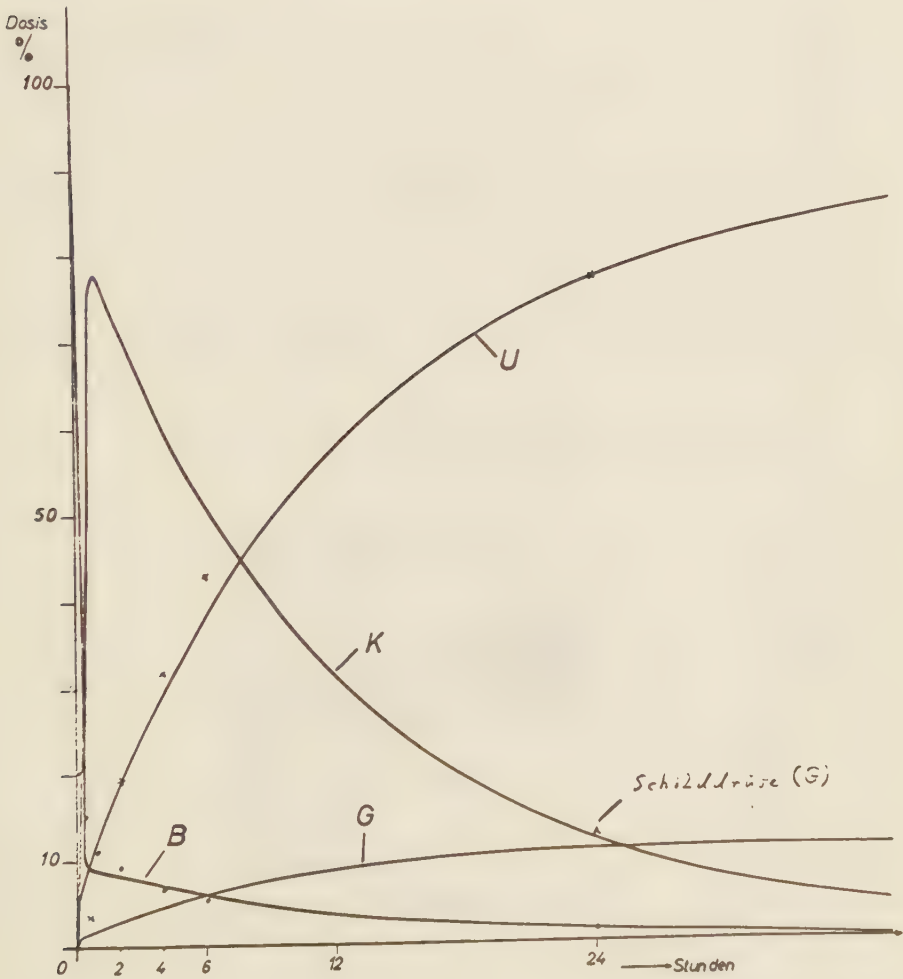


Abb. 4 Szintigramm von einer Ratte in Bauchlage nach
85 Min. Na ^{131}J , 100 mc C, i.v., trägerfrei

Schilddrüse

Magen



Tab. 3 Geschwindigkeitskonstanten für die Pharmakokinetik des Urografin bei Affen.

Prot. Nr.	Gewicht [kg]	Dosis [g/kg]	Appl.	k_2 [h ⁻¹]	k_3 [h ⁻¹]	k_4 [h ⁻¹]	k_5 [h ⁻¹]	k_6 [h ⁻¹]	k_7 [h ⁻¹]	k_2/k_3	k_5/k_6
20	7,4	(0,027)	1.v.	0,417	0,004	3,50	3,50	0,885	0,098	104,5	4,0
15	6,9	0,1	1.v.	0,383	0,018	4,50	4,50	1,50	(0,081)	21,3	3,0
16	5,9	0,1	1.v.	1,069	0,0075	3,75	3,75	1,50	0,081	107,0	2,5
22	7,9	0,3	1.v.	0,417	0,0075	2,50	2,50	0,661	0,059	55,6	3,8
11	7,3	1,0	1.v.	0,407	0,006	3,00	3,00	1,50	(0,081)	67,8	2,0
14	7,1	1,0	1.v.	0,398	0,012	3,75	3,75	1,50	(0,081)	33,2	2,5
21	8,2	1,0	1.v.	0,288	0,004	3,50	4,50	0,616	0,048	72,0	7,3

Tab. 4 Verteilung von Urografin ¹³¹I beim Affen 24 Stunden nach i.v. Injektion von 0,3 g/kg Körpergewicht(7,9kg)

Urinausscheidung in 24 Stunden	86,24 % d.E.
Kotausscheidung in 24 Stunden	2,05
Magen	0,02
Mageninhalt	0,05
Dünndarm	0,01
Dünndarminhalt	0,09
Dickdarm	3,17
Dickdarminhalt	0,55
Leber	0,04
Gallenblase mit Inhalt	1,42
Beide Nieren	0,17
Schilddrüse	0,50
Fettgewebe und Haut	0,00
Restkörper (Muskulatur, Knochen)	ca. 4,00

Abb. 5 Meßpunkte und simulierte Kurven zum Versuch Nr. 22
Affe, 0,3 g Urografin - ^{131}J , 250 mc C, i.v.

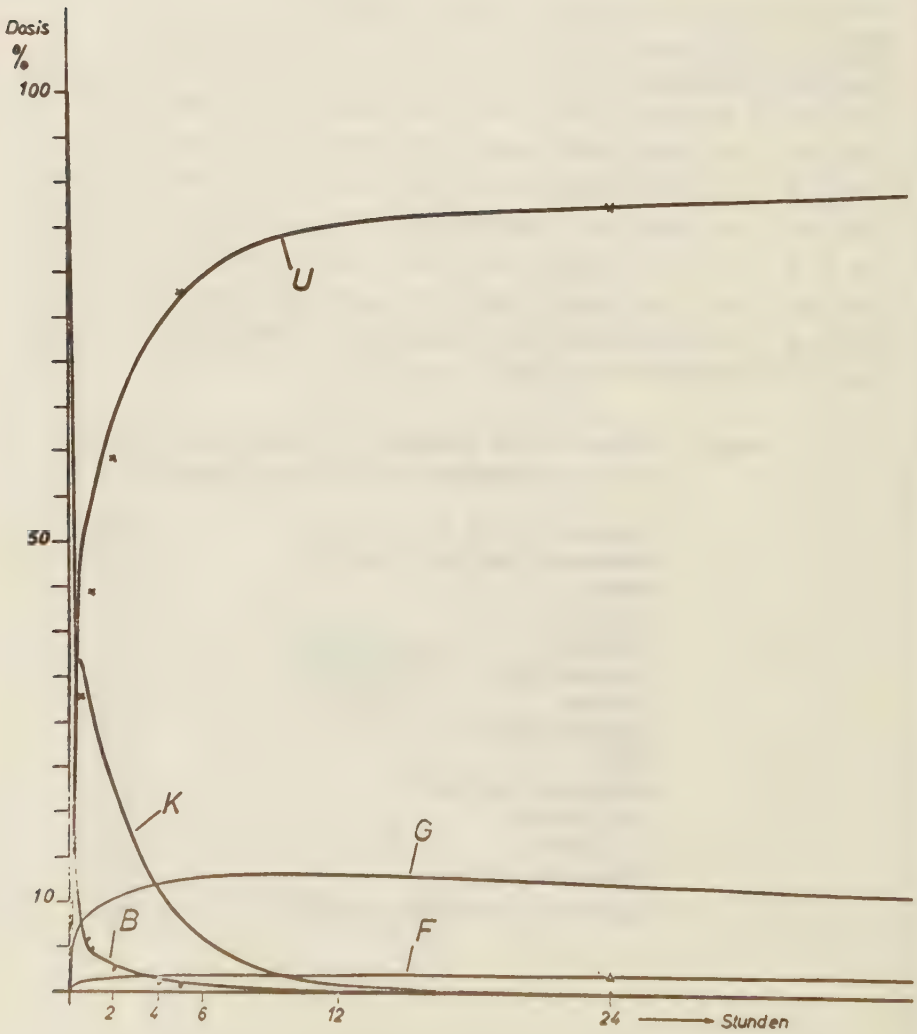


Abb. 6 Halblogarithmische Darstellung des Blutspiegels aus den Versuchen 11, 14, 15 und 16 mit Urografin. Sie zeigt die Abweichung vom geradlinigen Verlauf nach 33, 27, 24 und 40 Minuten, was dem Übergang von der ersten in die zweite Phase des Blutspiegelverlaufes entspricht und den Eintritt des Steady State anzeigt.

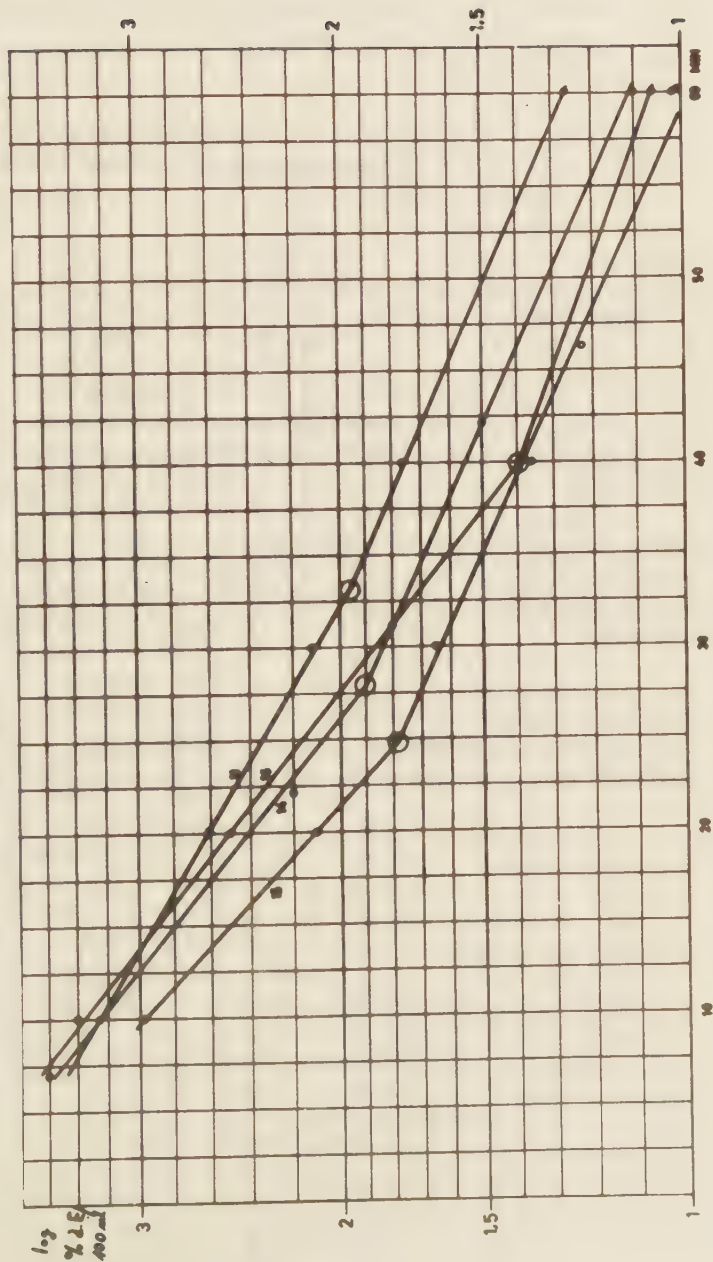
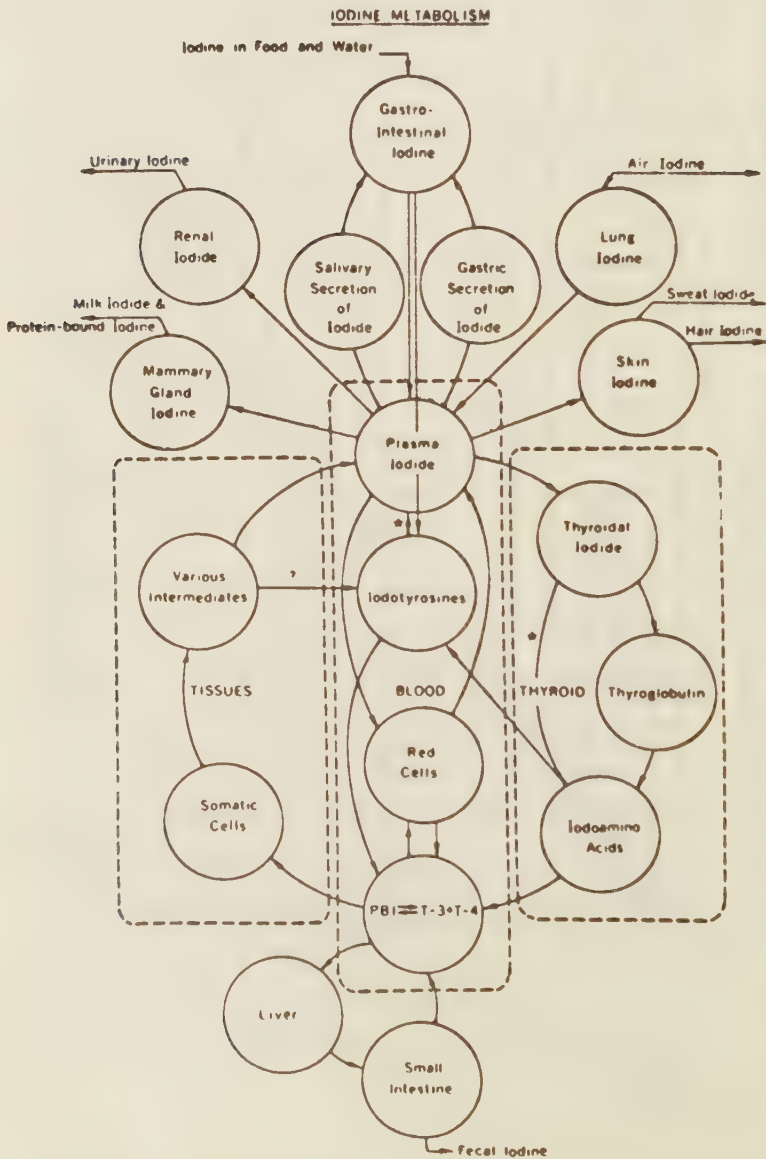


Abb. 7 Schema über Jodverteilung und Jodstoffwechsel bei Menschen und höheren Tieren. (B. Rhodes, Acta endocrinol, Suppl. 127 (1968))



L e b e n s l a u f

Am 16. September 1941 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Rudolf Nunnemann und seiner Ehefrau Maria, geb. Groß, geboren.

Von 1948 bis 1953 besuchte ich die Volksschule in Paderborn und anschließend ein mathematisch-naturwissenschaftliches Gymnasium in Paderborn und Willingen/Waldeck.

Nach der Reifeprüfung 1962 absolvierte ich bis 1964 den Militärdienst. Anschließend studierte ich in Berlin an der Freien Universität, wo ich 1970 das medizinische Staatsexamen ablegte.

Während des Studiums famulierte ich in Berlin, Burg/Fehmarn und New York/USA. 1968 begann ich mit den Arbeiten für meine Dissertation in den Laboratorien der Firma Schering, Berlin.

Nach dem Staatsexamen war ich Medizinalassistent im Klinikum für Innere Medizin in Bremen und seit August 1970 in der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Diepholz.

